

JP 06166615

DIALOG(R) File 351:Derwent WPI
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

009962902 **Image available**
WPI Acc No: 1994-230615/*199428*

Cosmetics for treating skin disorders and wrinkles - containing enzymatic hydrolysate of human or bovine milk beta-casein

Patent Assignee: POLA CHEM IND INC (POKK)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 002

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 6166615	A	19940614	JP 92321624	A	19921201	199428 B
JP 3080797	B2	20000828	JP 92321624	A	19921201	200044

Priority Applications (No Type Date): JP 92321624 A 19921201

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
JP 6166615	A	7	A61K-007/48	
JP 3080797	B2	7	A61K-007/48	Previous Publ. patent JP 6166615

Abstract (Basic): JP 6166615 A

Cosmetics (I) comprising human milk beta-casein enzymatic hydrolysate (II) and/or cow milk beta-casein enzymatic hydrolysate (III) is new. More specifically, (II) is composed of one or more of (IIa), (IIb), (IIc), (IID), (IIe), and (III) is composed of (IIIa): Arg-Glu-Thr-Ile-Glu-Ser -Leu-Ser-Ser-Ser-Glu-Glu-Ser -Ile-Pro-Glu

(IIa);

Glu-Ser-Ile-Pro-Glu-Tyr-Lys (IIb);

Glu-Pro-Thr-Ile-Pro-Phe (IIc);

Glu-Pro-Thr-Ile-Pro-Phe-Phe-Asp-Pro-Glu-Ile-Pro-Lys (IID);

Asp-Pro-Glu-Ile-Pro-Lys (IIe);

Ala-Val-Pro-Tyr-Pro-Glu-Arg (IIIa).

USE/ADVANTAGE - (I) is useful to improve skin disorders and/or wrinkles. Hitherto polysaccharides, sugar alcohols, glycerol, glycols etc. are used as cosmetic material to improve skin disorder. Present (II) and (III) improve skin disorder and/or wrinkles more effectively than former compounds.

Dwg.0/0

Derwent Class: B04; D21

International Patent Class (Main): A61K-007/48

International Patent Class (Additional): A61K-007/00; A61K-038/00;
A61K-038/17; C07K-007/06; C07K-007/08; C07K-099-00

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 61 K 7/48		9051-4C		
7/00	C	7252-4C		
	J	7252-4C		
	W	7252-4C		
# C 07 K 7/00	Z	8318-4H		

審査請求 未請求 請求項の数 2(全 7 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-321624

(22)出願日 平成4年(1992)12月1日

(71)出願人 000113470
 ポーラ化成工業株式会社
 静岡県静岡市弥生町6番48号

(72)発明者 松田 和夫
 神奈川県横浜市神奈川区高島台27番地1 ポーラ化成工業株式会社横浜研究所内

(72)発明者 釈 政雄
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内

(72)発明者 大山 昌巳
 神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化成工業株式会社戸塚研究所内

(74)代理人 弁理士 遠山 勉 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ベプチドを含有する化粧料

(57)【要約】

【目的】 十分な肌荒れ改善効果、皺改善効果を有するとともに、安全性、安定性にも優れた化粧料を提供する。

【構成】 D N A合成促進作用を持つ、人乳β-カゼインあるいは牛乳β-カゼイン由来の特定のアミノ酸配列を有するペプチドを化粧料に配合する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 人乳 β -カゼイン及び/又は牛乳 β -カゼインの酵素分解ペプチドを含有する化粧料。

【請求項2】 前記人乳 β -カゼインの酵素分解ペプチドが、配列表の配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4又は配列番号5で表されるアミノ酸配列を含むペプチドのうち1種又は2種以上であり、前記牛乳 β -カゼインの酵素分解ペプチドが配列番号6で表されるアミノ酸配列を含むペプチドであることを特徴とする請求項1記載の化粧料。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は化粧料に関し、詳しくは、人乳 β -カゼイン及び/又は牛乳 β -カゼインの酵素分解ペプチドを含有する肌荒れ改善、皺改善用として有用な化粧料に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来の肌荒れ改善用化粧料としては、トリグルコ多糖（例えはブルラン等）、麦芽糖などの糖類、ソルビトールなどの糖アルコール類、又はエチレングリコール、グリセリンなどの多価アルコール類、及びピロリドンカルボン酸ソーダ、乳酸ソーダなどの有機塩類等の保湿剤を配合させて皮膚水和効果を高めたもの、あるいは、疎水性を有するワセリン軟膏や油中水型乳化物などの閉塞剤を用いて経表皮水分損失（TEWL）を抑制させたものが挙げられる。

【0003】 また、皺改善のための化粧料には、保湿作用を持たせて小皺を改善するもの、高分子被覆剤の配合によって皮膚に緊張感を与えるもの、ホルモン類の配合により皺を改善するもの等が挙げられる。

【0004】 ところで、カゼイン由來のペプチドは、その効果が期待され、化粧料用配合剤として研究が進められてきている（特開平1-269499号）。また、人乳 β -カゼイン及び牛乳 β -カゼインの酵素分解ペプチドのうち特定のフラグメントにDNA合成促進作用があり、成長促進剤、創傷治癒剤、細菌培養用培地添加剤として有用であるという報告（特開平1-180898号、特開平1-190700号、1988農芸化学会誌62巻3号199頁及び443頁）もあるが、肌荒れあるいは皺を改善するためにこれらのペプチドを化粧料に配合するという試みはなされていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 上述したように、肌荒れ改善用あるいは皺改善用の種々の化粧料が開発されているが、これらはいずれも効果が十分でない、官能的にベタベタ感やヌメリ感、あるいは被膜剤によるツッパリ感等の不快な感じを与える等の問題点がある。また、ホルモンは経時に分解して活性を失うほか、過剰に使用すると正常な代謝を妨げる等の問題点がある。さらに、化粧料配合用カゼイン由來のペプチドでは、水に対する

溶解性や経時安定性に優れ、かつ十分な効果を有するものは未だ見出されていない。

【0006】 本発明は、このような観点からなされたものであり、十分な肌荒れ改善効果、皺改善効果を有するとともに、安全性、安定性にも優れた化粧料を提供することを課題とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、人乳あるいは牛乳の β -カゼイン由來の特定のアミノ酸配列を有するペプチドに、肌荒れ改善、皺改善効果があることを見出だし、本発明を完成するに至った。

【0008】 すなわち本発明は、人乳 β -カゼイン及び/又は牛乳 β -カゼインの酵素分解ペプチドを含有する化粧料、好ましくは前記人乳 β -カゼインの酵素分解ペプチドが、配列表の配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4又は配列番号5で表されるアミノ酸配列を含むペプチドのうち1種又は2種以上であり、前記牛乳 β -カゼインの酵素分解ペプチドが配列番号6で表されるアミノ酸配列を含むペプチドである化粧料である。以下、本発明を詳細に説明する。

【0009】 <1> 人乳 β -カゼイン及び牛乳 β -カゼインの酵素分解ペプチド

本発明に用いる人乳又は牛乳の β -カゼイン酵素分解ペプチドは、 β -カゼインをタンパク内の特定の部位を切断するタンパク分解酵素で消化して得られる。このようなタンパク分解酵素としては、トリプシン、キモトリプシン、ペプシン、キモシン、ズブチリシン等が挙げられる。以下に、これらのペプチドの製造法を説明する。

【0010】 原料となる人乳 β -カゼインまたは牛乳 β -カゼインを、リン酸緩衝液、アルカリ水溶液等、通常 β -カゼインを溶解するのに使用される水系溶媒、例えは重炭酸アンモニウム水溶液に溶解させる。次にこの β -カゼイン溶液に上記タンパク分解酵素を加え、温度、pHを調整し酵素分解を行う。これらの酵素は市販されているものを適宜使用する。また、使用する酵素の特異性の高低により、限定分解（部分分解）を行うなどして、得られるペプチドの長短を調製することができる。

【0011】 本発明においては、人乳 β -カゼインから得られるペプチドとしては、配列表の配列番号1、配列番号2、配列番号3、配列番号4又は配列番号5で表されるアミノ酸配列よりなるペプチドが好ましく、これらは各々人乳 β -カゼインのアミノ酸配列において、N末端より1~18番目、12~18番目、105~110番目、105~117番目、112~117番目のアミノ酸よりなる配列に相当する。以下、これらのペプチドを、順にh β -CN(f1~18)、h β -CN(f12~18)、h β -CN(f105~110)、h β -CN(f105~117)、h β -CN(f112~117)と呼ぶ。また、これらのペプチドのN末端側及び

/又はC末端側に、数個のアミノ酸が連結したペプチドも同様に使用される。

【0012】一方、牛乳 β -カゼインから得られるペプチドとしては、配列表の配列番号6で表されるアミノ酸配列よりなるペプチドが好ましく、これは牛乳 β -カゼインのアミノ酸配列において、N末端より177~183番目のアミノ酸よりなる配列に相当する。以下、このペプチドを $b\beta-CN$ (f177~183)と呼ぶ。

【0013】上述のようにして得られた β -カゼインの酵素分解液は、そのまま使用してもよいが、必要なペプチドを分画、精製して用いることが好ましい。酵素分解ペプチドの分画は、高速液体クロマトグラフィー、逆相クロマトフィー等のクロマト処理又は、DEAE-Sephadexカラム等を用いる陰イオン交換処理等のイオン交換処理といった通常のタンパク成分分画処理により行われる。こうして得られた分画物をアミノ酸分析にかけ、必要とするアミノ酸配列を有するペプチドを含有する画分を使用する。

【0014】本発明に用いられるペプチドは、上記人乳 β -カゼイン又は牛乳 β -カゼイン由来のペプチドに基づき、構成アミノ酸を順次結合させて化学合成することもできるし、遺伝子組替えにより大腸菌、酵母等に生産させて得ることも可能である。

【0015】<2>本発明の化粧料

本発明の化粧料は、上記ペプチドを配合したものである。配合量は、0.001~1.0重量%であることが好ましい。ペプチドの配合量が0.001重量%未満であると肌荒れ改善、小皺改善に対する十分な効果がみられず、また1.0重量%を越えてよいが、経済的に見合わないものになる可能性がある。

【0016】本発明の化粧料の剤型は特に問わず、例えば、乳液、クリーム、化粧水等一般の化粧料に適用することができる。これらの化粧料は、上記ペプチドを配合する以外は、通常の化粧料と同様の方法で製造することができる。

【0017】また、本発明の化粧料には、化粧品に一般に用いられる各種成分、すなわち水性成分、油性成分、粉末成分、界面活性剤、保湿剤、増粘剤、色剤、香料、抗酸化剤、pH調整剤、キレート剤、防腐剤、あるいは紫外線防御剤、抗炎症剤、美白剤等を配合することがで

きる。

【0018】

【実施例】以下に、本発明の実施例を説明する。尚、以下の配合量は重量部である。はじめに、実施例に用いた人乳 β -カゼイン、牛乳 β -カゼインの製造例を以下に示す。

【0019】

【製造例】人乳 β -カゼイン50mgを5mlの0.02M重炭酸アンモニウム水溶液(pH0.8)に溶解し、500μgのトリプシン(Worthington Biochemical Corp. 製)を加えて、37℃で3時間反応させた。

【0020】反応液をオクチルシランカラムを使用した逆相クロマトグラフィーにより分画した。移動相には0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)水溶液ーアセトニトリルを使用し、TFA水溶液100%から開始し、1%/分の勾配で直線状にTFAを減じ、アセトニトリルを増やしていくグラジェント溶出を行った。

【0021】分画は4mlずつ行い、13分画を得た。これらの分画について各々アミノ酸分析を行った所、第6分画に、 $h\beta-CN$ (f1~18)、第7分画に、 $h\beta-CN$ (f105~117)のアミノ酸配列を持つペプチドが確認された。又これらのペプチドを更に分解して $h\beta-CN$ (f12~18)、 $h\beta-CN$ (f105~110)、 $h\beta-CN$ (f112~117)のペプチドを得た。

【0022】牛乳 β -カゼインの分解、分画についても、人乳 β -カゼインと同様の方法により行い、得られた分画の第6分画に $b\beta-CN$ (f177~183)のアミノ酸配列を持つペプチドが確認された。

【0023】

【実施例1~6】乳液

表1中Aの油相成分とBの水相成分を各々80℃に加熱し、搅拌しながら両者を混合して乳化した。60℃まで冷却した後、Cの成分を加え30℃まで冷却して乳液を製造した。同様にして本発明の人乳 β -カゼイン、牛乳 β -カゼイン由来のペプチドの代わりに人乳 β -カゼイン、牛乳 β -カゼインを配合した比較例1、2の乳液を製造した。

【0024】

【表1】

成 分		実 施 例						比 較 例	
		1	2	3	4	5	6	1	2
A	合成鯨ロウ	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
	ワセリン	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	セタノール	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	スクワラン	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5	9.5
	ポリオキシエチレノステアレート	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	ソルビタンモノオレート	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
	抗酸化剤	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
B	ブロヒングリコール	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4
	1% 加味ギヒニルポリマー	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
	1% ドラエタノールアミン	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
	hβ-CN(f1~18)	1.0	—	—	—	—	—	—	—
	hβ-CN(f12~18)	—	1.0	—	—	—	—	—	—
	hβ-CN(f105~117)	—	—	1.0	—	—	—	—	—
	hβ-CN(f105~110)	—	—	—	1.0	—	—	—	—
	hβ-CN(f112~117)	—	—	—	—	1.0	—	—	—
	bβ-CN(f177~183)	—	—	—	—	—	1.0	—	—
	人乳β-カゼイン	—	—	—	—	—	—	1.0	—
C	牛乳β-カゼイン	—	—	—	—	—	—	—	1.0
	精製水	65.7	65.7	65.7	65.7	65.7	65.7	65.7	65.7
	防腐剤	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
C	キレート剤	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.05	0.05
	香料	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1

【0025】

を製造した。

【実施例7】クリーム

【0026】

表2の成分を用い、実施例1~6と同様にしてクリーム

【表2】

成 分		配 合 量
A	スクワラン	10.0
	ワセリン	10.0
	蜜ロウ	3.0
	マイクロワックス	9.0
	合成蜜ロウ	3.0
	イソプロピルミリスチート	12.0
	ニッコールMYS-45	4.5
	スパン60	5.0
B	パラオキシ安息香酸ブチル	0.1
	抗酸化剤	0.05
B	1,3-ブチレングリコール	3.0
	β-カゼイン由来ペプチド	2.0
	パラオキシ安息香酸メチル	0.2
	精製水	37.65
C	香料	0.5

【0027】

えて可溶化し、化粧水を製造した。

【実施例8】化粧水

表3中Aの各成分を合わせて室温にて溶解した。一方B
の各成分も室温下に溶解し、これを前記Aの溶解物に加

【0028】

【表3】

成 分		配 合 量
A	クエン酸	0.02
	クエン酸ナトリウム	0.11
	PEG-400	1.0
	メチルパラベン	0.05
	β-カゼイン由来ペプチド	0.05
	精製水	89.62
B	ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.4
	ポリオキシエチレングリシンエーテル	0.6
	エタノール	8.0
	香料	0.1
	紫外線吸収剤	0.05

【0029】<本発明の化粧料の評価>上記で得られた
実施例1~6、及び比較例1、2の乳液について、肌荒
れ改善効果、小皺改善効果に関する評価を行った。肌荒
れ、及び目尻に小皺の目立つ35~60才の女性160
名を無作為に8グループに分け、各々のグループにサン
プル群の乳液のうちの一つを、1日につき朝晩2回、3

ヶ月にわたって継続して使用してもらった。評価はアン
ケート調査形式で、官能評価により行った。結果を表4
に示す。

【0030】

【表4】

	肌あれ改善効果(人数)				小皺改善効果(人数)			
	著効	有効	やや有効	無効	著効	有効	やや有効	無効
実施例1	6	10	3	1	5	10	4	1
実施例2	7	9	3	1	6	10	3	1
実施例3	5	11	4	0	7	9	3	1
実施例4	6	9	4	1	6	10	4	0
実施例5	7	8	4	1	8	9	2	1
実施例6	8	7	4	1	7	10	2	1
比較例1	0	0	3	17	0	0	2	18
比較例2	0	0	2	18	0	0	3	17

【0031】この結果から明らかのように、本発明の化粧料は、肌荒れ改善効果及び皺改善効果とともに、従来品に比べて著しく優れている。

【0032】

【発明の効果】本発明による化粧料は、人乳β-カゼイン及び/又は牛乳β-カゼインの酵素分解ペプチドを配合させたものであって、十分な肌荒れ改善効果、皺改善効果を有するとともに、優れた安全性、安定性を有する

配列

Arg Glu Thr Ile Glu Ser Leu Ser Ser Ser Glu Glu Ser Ile Pro Glu
1 5 10 15
Tyr Lys

【0035】配列番号：2

配列の長さ：7

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Glu Ser Ile Pro Glu Tyr Lys

【0036】配列番号：3 5

配列の長さ：6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列

Gln Pro Thr Ile Pro Phe Phe Asp Pro Gln Ile Pro Lys
1 5 10

【0038】配列番号：5

配列の長さ：6

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

ものである。

【0033】

【配列表】

【0034】配列番号：1

配列の長さ：18

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Gln Pro Thr Ile Pro Phe

【0037】配列番号：4 5

配列の長さ：13

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状

配列の種類：ペプチド

配列

Asp Pro Gln Ile Pro Lys

【0039】配列番号：6 5

配列の長さ：7

配列の型：アミノ酸

トポロジー：直鎖状
配列の種類：ペプチド

配列

Ala Val Pro Tyr Pro Gin Arg
1 5

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 K 7/08		8318-4H		
C 0 7 K 99:00		8318-4H		

(72) 発明者 百田 等
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化
成工業株式会社戸塚研究所内

(72) 発明者 北島 岳
神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560ポーラ化
成工業株式会社戸塚研究所内